

DECLARATION		ADDITIONAL INVENTOR(S) Supplemental Sheet	
		Page 1 of 1	
Name of Additional Joint Inventor, if any:		<input type="checkbox"/> A petition has been filed for this unsigned inventor	
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname	
Carsten		Momma	
Inventor's Signature		Date	
Rostock Residence: City	State	Germany Country	German Citizenship
St.-Georg-Strasse 33			
Mailing Address			
Rostock City	State	18055 Zip	Germany Country
Name of Additional Joint Inventor, if any:		<input type="checkbox"/> A petition has been filed for this unsigned inventor	
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname	
Heinz		Muller	
Inventor's Signature		Date	
Erlangen Residence: City	State	Germany Country	German Citizenship
Stubenlohlstrasse 14d			
Mailing Address			
Erlangen City	State	91054 Zip	Germany Country
Name of Additional Joint Inventor, if any:		<input type="checkbox"/> A petition has been filed for this unsigned inventor	
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname	
Daniel		Lootz	
Inventor's Signature		Date	
Rostock Residence: City	State	Germany Country	German Citizenship
Fritz-Reuter-Strasse 16			
Mailing Address			
Rostock City	State	18119 Zip	Germany Country

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 123 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 21 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 (1-800-786-9199) and select option 2.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Juli 2005 (21.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/065576 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation?: **A61F 2/06**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/010077**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. September 2004 (07.09.2004)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
103 61 940.2 24. Dezember 2003 (24.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **REESTATE TREUHAND & IMMOBILIEN AG [CH/CH]**; Mühlegasse 18, CH-6340 Baar (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KUTTLER, Marc** [DE/DE]; Basler Strasse 14, 12205 Berlin

(DE) **HARDER, Claus** [DE/DE]; Memelstrasse 7, 91080 Uttenreuth (DE). **MOMMA, Carsten** [DE/DE]; St.-Georg-Strasse 33, 18055 Rostock (DE). **MÜLLER, Heinz** [DE/DE]; Platenstrasse 9, 91054 Erlangen (DE). **LOOTZ, Daniel** [DE/DE]; Fritz-Reuter-Strasse 16, 18119 Rostock-Warnemünde (DE).

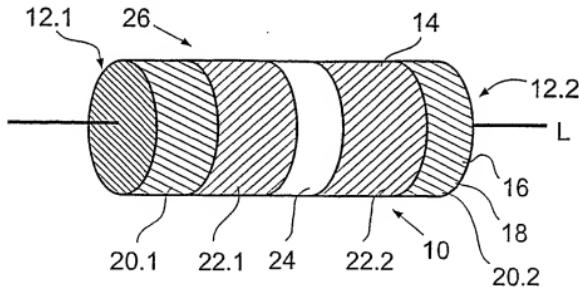
(74) Anwalt: **EISENFÜHR, SPEISER & PARTNER**, Anna-Louisa-Karsch-Str. 2, 10178 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

(54) Title: CONTROL OF THE DEGRADATION OF BIODEGRADABLE IMPLANTS USING A COATING

(54) Bezeichnung: DEGRADATIONSCHEIBUNG BIODEGRADIERBARER IMPLANTATE DURCH BESCHICHTUNG



(57) Abstract: The invention relates to an endovascular implant, which is at least largely biodegradable and whose in vivo degradation can be controlled. To achieve this, the implant comprises a tubular base body, open on its end faces and consisting of at least one biodegradable material, said base body having an in vivo, location-dependent first degradation characteristic  $D_1(x)$ , in addition to a coating that covers the base body completely or in sections and consists of a biodegradable material, said coating having an in vivo, location-dependent second degradation characteristic  $D_2(x)$ . According to the invention, a location-dependent cumulative degradation characteristic  $D(x)$  in one location (x) is made up of the sum of the respective degradation characteristics  $D_1(x)$  and  $D_2(x)$  in said location (x) and the location-dependent cumulative degradation characteristic  $D(x)$  is predetermined by a variation of the second degradation characteristic  $D_2(x)$  in such a way that the degradation in the given location (x) of the implant takes place over a predetermined time period at a predetermined degradation rate.

*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

WO 2005/065576 A1



(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein zumindest weitestgehend biodegradierbares endovaskuläres Implantat, dessen in vivo Degradation steuerbar ist. Dazu umfasst das Implantat einen rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei der Grundkörper eine in vivo eine ortsabhängige erste Degradationscharakteristik  $D_1(x)$  besitzt, sowie eine den Grundkörper vollständig oder gegebenenfalls nur bereichsweise bedeckenden Beschichtung aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei die Beschichtung eine in vivo eine ortsabhängige zweite Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  besitzt, und wo bei sich an einem Ort (x) eine ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik  $D(x)$  aus der Summe der jeweils an dem genannten Ort (x) bestehenden Degradationscharakteristika  $D_1(x)$  und  $D_2(x)$  ergibt und die ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik  $D(x)$  so durch Variation der zweiten Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  vorgegeben ist, dass die Degradation an dem genannten Ort (x) des Implantats in einem vorgebaren Zeitintervall mit einem vorgebaren Degradationsverlauf stattfindet.

---

**Degradationssteuerung biodegradierbarer Implantate durch Beschichtung**

---

Die Erfindung betrifft ein zumindest weitestgehend biodegradierbares endovaskuläres Implantat, dessen *in vivo* Degradation steuerbar ist.

In der Medizintechnik hat sich in den letzten Jahren die Implantation von endovaskulären Stützsystemen als eine der erfolgversprechenden therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung von Gefäßerkrankungen etabliert. So hat z.B. in der Interventionellen Therapie der stabilen Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit die Einführung der Stents zu einer deutlichen Reduktion der Rate an Restenosen und damit zu besseren Langzeitresultaten geführt. Ursächlich für den Nutzen der Stent-Implantation ist der höhere primäre Lumengewinn. Durch den Einsatz von Stents kann zwar ein für den Therapieerfolg primär notwendiger optimaler Gefäßquerschnitt erreicht werden, allerdings initiiert die dauerhafte Anwesenheit eines derartigen Fremdkörpers eine Kaskade von mikrobiologischen Prozessen, die zu einem allmählichen Zuwachsen des Stents führen können. Ein Ansatzpunkt zur Lö-

sung der Problematik besteht daher darin, den Stent aus einem biodegradierbaren Werkstoff zu fertigen.

Zur Realisation derartiger biodegradierbarer Implantate stehen dem Medizintechniker verschiedenartigste Werkstoffe zur Verfügung. Neben zahlreichen

- 5 Polymeren, die häufig zur besseren Biokompatibilität natürlichen Ursprungs oder zumindest an natürliche Verbindungen angelehnt sind, werden in jüngster Zeit metallische Werkstoffe, mit ihnen für die Implantate wesentlichen günstigeren mechanischen Eigenschaften favorisiert. Besondere Beachtung finden in diesem Zusammenhang magnesium-, eisen- und wolframhaltige
- 10 Werkstoffe. Eines der Probleme, die es bei der praktischen Umsetzung biodegradierbarer Implantate zu lösen gilt, ist das Degradationscharakteristik des Implantats *in vivo*. So soll zum einen sichergestellt sein, dass die Funktionalität des Implantats mindestens über den für die Therapiezwecke notwendigen Zeitraum aufrecht erhalten wird. Zum anderen sollte die Degradation über das gesamte Implantat möglichst gleichmäßig verlaufen, damit nicht unkontrolliert Fragmente freigesetzt werden, die zu Ausgangspunkt ungewünschter Komplikationen sein können. Bekannte biodegradierbare Stents zeigen keine lokal abgestimmte Degradationscharakteristik.

- 15 Ausgehend vom Stand der Technik stellt sich damit die Aufgabe, ein biodegradierbares Implantat bereitzustellen, dessen Degradation ortsabhängig optimiert werden kann.

Diese Aufgabe wird durch das endovaskuläre Implantat mit den in Anspruch 1 genannten Merkmalen gelöst. Dadurch, dass das Implantat

- 20 25 - einen rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei der Grundkörper *in vivo* eine ortsabhängige erste Degradationscharakteristik  $D_1(x)$  besitzt, sowie

- eine den Grundkörper vollständig oder gegebenenfalls nur be-  
reichsweise bedeckenden Beschichtung aus zumindest einem  
biodegradierbaren Werkstoff, wobei die Beschichtung eine in  
vivo eine ortsabhängige zweite Degradationscharakteristik  
5  $D_2(x)$  besitzt, und
- wobei sich an einem Ort (x) eine ortsabhängige kumulierte  
Degradiationscharakteristik  $D(x)$  aus der Summe der jeweils  
an dem genannten Ort (x) bestehenden Degradationscharak-  
teristika  $D_1(x)$  und  $D_2(x)$  ergibt und die ortsabhängige kumu-  
lierte Degradationscharakteristik  $D(x)$  so durch Variation der  
10 zweiten Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  vorgegeben ist, dass  
die Degradation an dem genannten Ort (x) des Implantats in  
einem vorgebbaren Zeitintervall mit einem vorgebbaren De-  
gradationsverlauf stattfindet,
- 15 kann die Degradationscharakteristik des gesamten Stents örtlich in der ge-  
wünschten Weise optimiert werden.

Die Erfindung schließt demnach den Gedanken ein, dass die Degradation  
der Grundkörper des Implantats durch geeignete Beschichtung – im Extrem-  
fall aber auch durch Weglassen der Beschichtung – so angepasst wird, dass  
20 die an einem Ort bestehende Degradationscharakteristik einen Abbau des  
Implantats in einem vorgebbaren Zeitintervall und mit einem vorgebbaren  
Degradiationsverlauf ermöglicht.

Unter "Biodegradation" werden hydrolytische, enzymatische und andere  
stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebendem Organismus verstanden,  
25 die zu einer allmählichen Auflösung zumindest großer Teile des Implantats  
führen. Synonym wird häufig der Begriff Biokorrosion verwendet. Der Begriff  
Bioresorption umfasst zusätzlich die anschließende Resorption der Abbau-  
produkte.

Für den Grundkörper geeignete Werkstoffe können beispielsweise polymerer oder metallischer Natur sein. Der Grundkörper kann auch aus mehreren Werkstoffen bestehen. Gemeinsames Merkmal dieser Werkstoffe ist ihre Biodegradierbarkeit. Beispiele für geeignete polymere Verbindungen sind

5 5 zunächst Polymere aus der Gruppe Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA), Poly-L-lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-lactid-co-glycolid (PDLA/PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Po-  
10 lyphosphazene, Polyaminosäuren und deren Copolymeren sowie Hyaluronsäure. Die Polymere können je nach den gewünschten Eigenschaften des Beschichtungssystems in Reinform, in derivatisierter Form, in Form von Blends oder als Copolymeren vorliegen.

Metallische biodegradierbare Werkstoffe basieren auf Legierungen von  
15 15 Magnesium, Eisen oder Wolfram. Gerade die biodegradierbaren Magnesi-umlegierungen zeigen ein ausgesprochen günstiges Degradationsverhalten, lassen sich gut verarbeiten und zeigen keine oder allenfalls geringe Toxizität, sondern scheinen vielmehr sogar den Heilungsprozess positiv zu stimulie- ren.

20 20 Der Grundkörper eines Stents setzt sich in der Regel aus einer Vielzahl von in einem bestimmten Muster angeordneten Stützelementen zusammen. An-wendungsbedingt - sei es z.B. bei der Dilatation oder sei es durch die Obst-ruktion des umgebenden Gewebes - werden die Stützelemente mit unter-schiedlichen mechanischen Kräften belastet. Dies kann bei biodegradierba-  
25 ren Materialien unter anderem da zuführen, dass die unter Stress stehenden oder die zumindest zeitweise hohen mechanischen Belastungen ausgesetz-teten Bereiche der Stützelemente schneller abgebaut werden, als weniger be-lastete Bereiche. Unter anderem erlaubt es die vorliegende Erfindung die-sem Phänomen entgegen zu wirken.

Auch die Beschichtung kann von den vorgenannten biodegradierbaren Werkstoffen gebildet werden. Selbstverständlich können auch mehrere verschiedene Werkstoffe in einem Implantat Einsatz finden, z.B. an unterschiedlichen Orten oder als Mehrschichtsysteme an einem bestimmten Ort des 5 Implantats.

Unter "ortsabhängiger Degradationscharakteristik" im erfindungsgemäßen Sinne wird der zeitliche Verlauf (Degradationsverlauf) und das Zeitintervall in dem dieser Abbau stattfindet verstanden. Als erster Bezugspunkt für das Zeitintervall dient der Einfachheit halber der Zeitpunkt der Implantation 10 selbst. Natürlich können auch andere Zeitpunkte herangezogen werden. Ein Ende des Zeitintervalls wird im Sinne der Erfindung als der Zeitpunkt verstanden, in dem mindestens 80 Gew.% der biodegradierbaren Implantatmasse abgebaut sind oder die mechanische Integrität des Implantats nicht mehr besteht, d.h. das Implantat kann seine Stützfunktion nicht mehr wahrnehmen. Der Degradationsverlauf gibt an, mit welcher Geschwindigkeit die 15 Degradation zu bestimmten Zeitpunkten im Zeitintervall abläuft. So kann beispielsweise durch entsprechende erfindungsgemäße Modifikationen erreicht werden, dass die Degradation des Implantats in den ersten beiden Wochen nach der Implantation durch geeignete Beschichtung stark verzögert 20 wird und erst nach Abbau der Beschichtung durch die schnellere Degradation des Grundkörpers zügig voranschreitet. Um die Abbauprozesse geeignet ablaufen zu lassen, ist es daher notwendig, zum einen die Degradationscharakteristik des Grundkörpers an dem bestimmten Ort des Implantats zu kennen und zum anderen durch Aufbringung einer Beschichtung mit einer 25 zweiten Degradationscharakteristik das Gesamtabbauverhalten des Implantats an diesem Ort zu beeinflussen. Die Degradationscharakteristika des Grundkörpers und der Beschichtung lassen sich mit Hilfe von in vitro Untersuchungen vorab abschätzen.

Vorzugsweise wird die Degradationscharakteristik der Beschichtung durch

- stoffliche Modifikation des Werkstoffs und/oder
- Anpassung einer Schichtdicke der Beschichtung

erreicht.

Durch Anpassung der Schichtdicke der Beschichtung kann die ortsabhängige Degradationscharakteristik des Implantats beeinflusst werden. Auch hier steht im Vordergrund, die Degradation an einem bestimmten Ort zeitlich und in ihrem Umfang zu steuern. So ist es je nach medizinischer notwendig, die 5 Stützfunktion des Implantats über einen bestimmten Zeitraum, gegebenenfalls auch ortabhängig, aufrecht zu erhalten. Mit einer erhöhten Schichtdicke 10 kann der Abbau des Implantats an einem bestimmten Ort verzögert werden.

Unter 'morphologischen Strukturen' im erfindungsgemäßem Sinne wird die Konformation und Aggregation der die Beschichtung bildenden Verbindungen, insbesondere Polymere, verstanden. Dies beinhaltet den Typ der molekularen Ordnungsstruktur, die Porosität, die Oberflächenbeschaffenheit und 15 andere intrinsische Eigenschaften des Trägers, die ein Degradationsverhalten des der Beschichtung zugrunde liegenden biodegradierbaren Werkstoffs beeinflussen. Molekulare Ordnungsstrukturen umfassen amorphe, (teil-)kristalline oder mesomorphe Polymerphasen, die in Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Herstellungsverfahren, Beschichtungsverfahren und 20 Umweltbedingungen beeinflussbar bzw. erzeugbar sind. Durch gezielte Variation des Herstellungs- und Beschichtungsverfahrens kann die Porosität und die Oberflächenbeschaffenheit der Beschichtung beeinflusst werden. Generell gilt, dass mit zunehmender Porosität der Beschichtung die Degradation schneller abläuft. Amorphe Strukturen zeigen gegenüber (teil-)kristallinen 25 Strukturen ähnliche Effekte.

Unter 'stofflicher Modifizierung' im Sinne der Erfindung wird sowohl eine Derivatisierung des biodegradierbaren Werkstoffs, insbesondere der Polymere, als auch die Zugabe von Füll- und Zusatzstoffen (Additiven) zum Zwecke der

Beeinflussung der Degradationscharakteristik verstanden. Die Derivatisierung umfasst beispielsweise Maßnahmen wie eine Vernetzung oder ein Ersetzen von reaktiven Funktionalitäten in diesen Werkstoffen. So ist beispielsweise hinlänglich bekannt, dass mit Erhöhung eines Vernetzungsgrades polymere Werkstoffe wie Hyaluronsäure langsamer abgebaut werden. Auch diese Maßnahmen müssen durch etablierte in vitro Untersuchungen zunächst quantitativ erfasst werden, um eine Abschätzung der Degradationscharakteristik für das in vivo Verhalten abgeben zu können.

Die ortabhängige Degradationscharakteristik des Implantats wird vorzugsweise in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden pathophysiologischen und/oder rheologischen Verhältnissen vorgegeben. Die pathophysiologischen Aspekte tragen dem Umstand Rechnung, dass in der Regel der Stent derart im Gefäß platziert wird, dass er mittig an der Läsion anliegt, d. h. das anliegende Gewebe an den Enden und im mittleren Bereich des Stents unterschiedlicher Beschaffenheit ist und damit die Stützfunktion des Implantats zur Optimierung des Heilprozesses unterschiedlich lange aufrecht erhalten werden braucht. Weiterhin sind die auf das Implantat wirkenden Gewebswiderstände aufgrund der pathophysiologischen Veränderung ungleich, was dazu führen kann, dass an Orten stärkeren Widerstands eine durch den resultierenden mechanischen Stress beschleunigter Abbau stattfinden würde.

Rheologische Aspekte tragen wiederum dem Umstand Rechnung, dass die Strömungsverhältnisse, insbesondere im Bereich der Enden und in mittleren Abschnitten des Stents unterschiedlich sind. So kann es an den Enden des Stents zu einem beschleunigten Abbau des Implantats aufgrund der stärkeren Strömung kommen. Rheologische Parameter können insbesondere durch Vorgabe des Stentdesigns stark variieren und müssen im Einzelfall bestimmt werden. Durch Berücksichtigung der beiden genannten Parameter kann eine für die angestrebte Therapie optimale Degradation über die gesamte Dimension des Stents sicher gestellt werden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und in der zugehörigen Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 einen Stent mit einem rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper, dessen Umlaufwandung mit einem Beschichtungssystem bedeckt ist;

5 Fig. 2a,2b einen schematischen Querschnitt entlang einer Längsachse eines Stents zur Illustration der Beschichtung nach einer ersten Variante und

10 Fig. 3a,3b einen schematischen Querschnitt entlang einer Längsachse eines Stents zur Illustration der Beschichtung nach einer zweiten Variante.

Die Fig. 1 zeigt stark schematisiert eine perspektivische Seitenansicht auf einen Stent 10 mit einem rohrförmigen, an seinen Enden 12.1, 12.2 offenen Grundkörper 14. Eine sich radial um eine Längsachse L erstreckende Umlaufwandung 16 des Grundkörpers 14 besteht aus in axialer Richtung nebeneinander angeordneten Segmenten, die sich wiederum aus einer Vielzahl von in einem bestimmten Muster angeordneten Stützelementen zusammensetzen. Die einzelnen Segmente werden über Verbindungsstege miteinander verbunden und ergeben zusammengefasst den Grundkörper 14. In der Fig. 1 wurde bewusst auf die Darstellung eines bestimmten Stentdesigns verzichtet, da dies zu Zwecken der Darstellung der Erfindung nicht notwendig ist und zudem für jedes Stentdesign eine individuelle Anpassung auch einer Beschichtung an die jeweils gegebenen geometrischen Faktoren und anderen Parameter notwendig ist. Stentdesigns unterschiedlichster Ausbildung sind in sehr großer Vielfalt aus dem Stand der Technik bekannt und werden hier nicht näher erläutert. Festzuhalten bleibt lediglich, dass alle gängigen Stents 10 ein wie auch immer gearbeitetes rohrförmiges Grundgerüst 14 aufweisen, das eine umlaufende Umlaufwandung 16 umfasst. Im folgenden wird daher eine äußere Mantelfläche 18 der Umlaufwandung 16 mit der sich

ggf. aus einer Vielzahl von vorhandenen Stützelementen gebildeten äußereren Umlauffläche dieser Stützelemente gleichgesetzt.

Beispielhaft kann der Stent 10 aus einer biodegradierbaren Magnesiumlegierung, insbesondere WE43, geformt sein. Infolge des Übergangs und seinem

5 nicht expandierte Zustand in seinen expandierten Zustand während der Dilatation des Stents 10 im Körper werden die einzelnen Stützelemente, insbesondere an ihren Gelenkpunkten unterschiedlich stark mechanisch beansprucht. Dies kann dazu führen, dass sich das metallische Gefüge z. B. aufgrund von Mikrorissbildungen verändert. In der Regel wird an Punkten, an 10 denen ein besonders hoher mechanischer Stress auftritt, eine besonders rasche Degradation erfolgen. Weiterhin sind die einzelnen Stützelemente in ihren Abmessungen je nach vorliegendem Stentdesign unterschiedlich dimensioniert. Es versteht sich von selbst, das Stützelemente mit einem größeren Umfang langsamer abgebaut werden, als entsprechend filigrane 15 Strukturen im Grundgerüst. Zielsetzung für ein zufriedenstellendes Abbauverhalten des Implantats sollte daher sein, eine Art Faktbildung aufgrund dieser unterschiedlichen Degradationscharakteristik entgegen zu wirken. Die ortsabhängige Degradationscharakteristik des Grundkörpers wird im folgenden mit dem Kürzel  $D_1(x)$  ausgedrückt.

20 Der Stent 10 der Fig. 1 zeigt in stark schematisierter Weise ein Beschichtung 26, bei der mehrere Abschnitte 20.1, 20.2, 22.1, 22.2, 24 der äußeren Mantelfläche 18 der Umlaufwandung 16 aus in ihrer Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  divergierenden biodegradierbaren Werkstoffen geformt sind. Beispielhaft für einen geeigneten Werkstoff für die Beschichtung 26 wird hier ein 25 Polymer auf Basis von Hyaluronsäure angegeben. Hyaluronsäure zeigt nicht nur ein günstiges Abbauverhalten, sondern lässt sich auch besonders einfach verarbeiten und besitzt zusätzlich positive physiologische Effekte. Die Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  lässt sich beispielsweise derart beeinflussen, dass ein bestimmter Vernetzungsgrad durch Umsetzung mit Glutaraldehyd vorgegeben wird. Je höher der Vernetzungsgrad ist, umso langsamer 30 wird sich die Hyaluronsäure zersetzen.

Zur Aufbringung einer Beschichtung auf den Stent sind zahlreiche Verfahren entwickelt worden, wie beispielsweise Rotationszerstäubungsverfahren, Tauchverfahren und Sprühverfahren. Die Beschichtung bedeckt zumindest bereichsweise die Wandung bzw. die einzelnen die Stützstruktur ausbildenden Streben des Stents.

In den einzelnen Abschnitten 20.1, 20.1, 20.2, 22.1, 22.2, 24 unterscheidet sich die Degradationscharakteristik  $D_2(x)$ . So kann - wie im einzelnen noch näher erläutert wird - vorgesehen sein, dass die Abschnitte 20.1 und 20.2 an den Enden 12.1, 12.2 des Stents 10 eine beschleunigte Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  zeigen, wohingegen die mehr in der Mitte angeordneten Abschnitten 22.1, 22.2 und 24 langsamer degradieren. Dies hat wiederum zur Folge, dass bei vorausgesetzter gleicher Degradationscharakteristik  $D_1(x)$  des Grundkörpers ein Abbau an den Ende des Stents 10 schneller abläuft. Dies ist insofern sinnvoll, als dass die zu behandelnde Läsion bei richtiger Applikation des Stents 10 mittig gegenüber von den Abschnitten 22.1, 22.2 und 24 liegen sollte. Demnach addieren sich die Degenerationscharakteristika  $D_1(x)$  und  $D_2(x)$  zu einer kumulierten ortsabhängigen Degenerationscharakteristik für das Implantat.

Die Fig. 2a, 2b, 3a, 3b, 4 und 5 zeigen - in jeweils stark schematisierter Weise - einen Schnitt entlang der Längsachse L des Stents 10 und zwar jeweils nur einen der sich dabei ergebenen zwei Schnitte durch die Umlaufswandung 16. Zuvor wird jedoch kurz auf die zugrundeliegenden Prinzipien bei der Ausgestaltung der Beschichtung eingegangen.

Eine Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  einer Beschichtung an einem bestimmten Ort (x) hängt im wesentlichen von Faktoren wie

- einer Schichtdicke der Beschichtung,
- einer morphologischen Struktur der Beschichtung und

- einer stofflichen Modifizierung der Beschichtung.

Eine Erhöhung der Schichtdicke des Beschichtung verlängert die Dauer der Degradation. Es bestehen fundierte theoretische als auch praktische Modellsysteme, die eine Abschätzung des späteren *in vivo* Verhaltens ermöglichen.

- 5 Schließlich hängt die lokale Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  von der morphologischen Struktur und stofflichen Modifikationen der Beschichtung ab. So kann insbesondere die Porosität der Beschichtung variiert werden, wobei eine erhöhte Porosität zu einer beschleunigten Degradation führt. Zur stofflichen Modifikation kann beispielsweise vorgesehen sein, Additive den Träger 10 beizumengen, die den enzymatischen Abbau verzögern. Ebenso kann eine Verzögerung des Abbaus bei Beschichtungen auf Polysaccharidbasis durch Erhöhung eines Vernetzungsgrades erfolgen.

Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass durch geeignete Vorgabe der Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  der Beschichtung 26 die kumulierte 15 Degradationscharakteristik  $D(x)$  vorgebar ist, sofern die Degradationscharakteristik  $D_1(x)$  des Grundkörpers bekannt ist.

Eine Anpassung der einzelnen Abschnitte der Beschichtung des Stents wird dabei auch in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden pathophysiologischen und rheologischen Verhältnissen durchgeführt.

- 20 Unter den pathophysiologischen Verhältnissen wird hier die durch Krankheit in dem gestenteten Gefäßbereich veränderte Gewebsstruktur verstanden. In der Regel wird der Stent so platziert, dass die Läsion, d. h. bei koronaren Applikationen in der Regel die fibroatheromatöse Plaque, etwa im mittleren Bereich des Stents liegt. Mit anderen Worten, die anliegenden Gewebsstrukturen 25 divergieren in axialer Richtung über die Länge des Stents und damit ist auch unter Umständen lokal eine andere Therapie indiziert.

Unter den rheologischen Verhältnissen werden die Strömungsverhältnisse verstanden, wie sie sich nach Implantation des Stents in den einzelnen Längsabschnitten des Stents einstellen. Erfahrungsgemäß hat sich gezeigt, dass die Enden des Stents stärker als die mittleren Bereiche des Stents umströmt werden. Dies kann zur Folge haben, dass eine Degradation des Trägers in den Endbereichen erhöht ist.

Eine zu schnelle Degradation kann den Heilungsprozess nicht unterstützen. Durch gezielte Vorgabe des Zeitintervalls, in dem an einem bestimmten Ort (x) der Abbau erfolgen soll, kann einer solchen Fehlentwicklung vorgebeugt werden.

Als biodegradierbare Werkstoffe für die Beschichtung können u.a. alle polymeren Matrices synthetischer Natur oder natürlichem Ursprungs im erfundungsgemäßen Sinne eingesetzt werden, die aufgrund enzymatischer oder hydrolytischer Prozesse im lebenden Organismus abgebaut werden. Insbesondere können dazu Polymere aus der Gruppe Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA), Poly-L-lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-lactid-co-glycolid (PDLLA/PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Polyphosphazene, Polyaminosäuren und deren Copolymere sowie Hyaluronsäure eingesetzt werden. Die Polymere können je nach den gewünschten Eigenschaften des Beschichtungssystems in Reinform, in derivatisierter Form, in Form von Blends oder als Copolymere aufgebracht werden.

Sofern gewünscht können pharmakologisch wirksame Substanzen, die insbesondere zur Behandlung der Folgen perkutaner koronarer Interventionen dienen, der Beschichtung beigemengt sein.

Die Fig. 2a zeigt in einer stark schematisierten und vereinfachten Schnittansicht die Umlaufwandlung 16, mit ihrer auf der äußeren Mantelfläche 18 aufgebrachten Beschichtung 26. Die Beschichtung 26 besteht aus zwei End-

abschnitten 28.1 und 28.2 sowie einem mittleren Abschnitt 30. Im vorliegenden Falle wird die gesamte Beschichtung 26 von einem in gleichmäßiger Schichtdicke aufgetragenen biodegradierbaren Werkstoff gebildet.

Die Abschnitte 28.1, 28.2, 30 unterscheiden sich dadurch, dass sich die end-  
5 seitigen Abschnitte 28.1, 28.2 langsamer abbauen als der mittlere Abschnitt 30. Dies wird in dem vorliegenden beispielhaften Fall zur Kompensation reo-  
logisch bedingter Beschleunigungen des Abbauprozesses an den Stenten-  
den genutzt, d. h. der in Fig. 2a dargestellte schematische Stent wird ein  
weitesgehend homogenes Abbauverhalten über die gesamte Länge des  
10 Stents zeigen.

Die Fig. 2b offenbart eine zweite Variante der Beschichtung 26. Die Ab-  
schnitte 28.1, 28.2 entsprechen denen der Fig. 2a. Der Abschnitt 30 ist da-  
gegen in seiner Schichtdicke deutlich reduziert. Dies hat zur Folge, dass der  
Abschnitt 30 sehr viel schneller abgebaut wird als die Abschnitte 28.1 und  
15 28.2. Ein solches Abbauverhalten des Implantats kann dann sinnvoll sein,  
wenn möglichst schnell ein Abbau der künstlichen Struktur in dem Bereich  
der Läsion stattfinden soll, um jeden Ausgangspunkt für mögliche Komplika-  
tionen möglichst frühzeitig in diesem Bereich zu beseitigen.

Der Fig. 3a ist ein Beschichtungssystem 26 zu entnehmen, bei der zwei ver-  
20 schiedene Werkstoffe, mit einem unterschiedlichen Degradationsverhalten in  
den Abschnitten 28.1, 28.2, 30 des Stents 10 aufgebracht sind. Ebenso ver-  
hält es sich bei der Variation des Systems nach Fig. 3b.

Gemäß der Ausführung nach Fig. 3a werden die Abschnitte 28.1, 28.2 von  
einem Werkstoff mit einem verzögerten Degradationsverhalten gegenüber  
25 dem Werkstoff, der im mittleren Abschnitt 30 Einsatz findet, bedeckt. Dem-  
entsprechend wird die ortabhängige Degradationscharakteristik  $D(x)$  beein-  
flusst, d. h. in der Regel endseitig verzögert. Eine solche Ausführung ist im-  
mer dann sinnvoll, wenn die Stützstruktur an den Enden über einen längeren

Zeitraum aufrecht erhalten werden soll und die rheologischen Verhältnisse ansonsten einen beschleunigten Abbau erwarten lassen.

Fig. 3b zeigt in den Abschnitten 28.1 und 28.2 ein in radialer Richtung mehrschichtigen Aufbau der Beschichtung 26. In einem ersten Teilausschnitt 32 ist wiederum der Werkstoff mit dem verzögerten Degradationsverhalten aufgetragen, während sich radial nach außen ein Teilausschnitt 34 mit dem schneller degradierbaren Werkstoff befindet.

Die vorgenannten Beispiele der Fig. 2a, 2b und 3a, 3b, 4 und 5 stellen nur stark schematisierte Ausführungsbeispiele der Erfindung dar. Sie können in vielfältiger Weise untereinander kombiniert werden. So ist es beispielsweise denkbar ein komplexe Beschichtung zu entwerfen, die in einzelnen Abschnitten aus jeweils mehreren Werkstoffen besteht. Primäres Ziel ist es dabei immer die lokale Degradation des Implantats zu optimieren.

Patentansprüche

## 1. Endovaskuläres Implantat mit

- einem rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei der Grundkörper eine in vivo eine ortsabhängige erste Degradationscharakteristik  $D_1(x)$  besitzt, sowie
- einer den Grundkörper vollständig oder gegebenenfalls nur bereichsweise bedeckenden Beschichtung aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei die Beschichtung eine in vivo eine ortsabhängige zweite Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  besitzt, und
- wobei sich an einem Ort  $(x)$  eine ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik  $D(x)$  aus der Summe der jeweils an dem genannten Ort  $(x)$  bestehenden Degradationscharakteristika  $D_1(x)$  und  $D_2(x)$  ergibt und die ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik  $D(x)$  so durch Variation der zweiten Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  vorgegeben ist, dass die Degradation an dem genannten Ort  $(x)$  des Implantats in einem vorgebbaren Zeitintervall mit einem vorgebbaren Degradationsverlauf stattfindet.

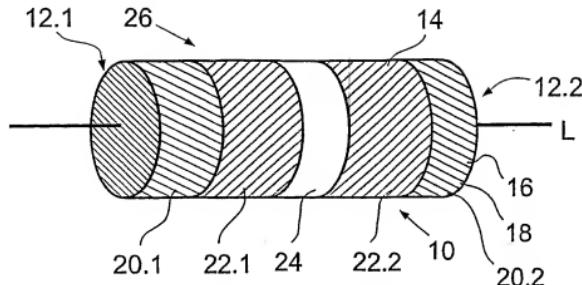
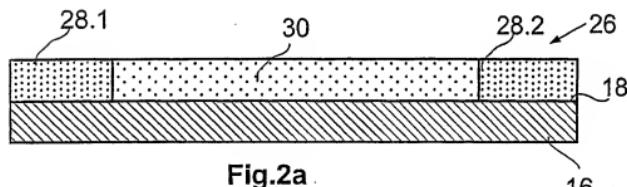
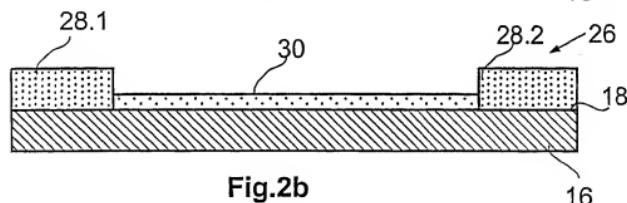
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  der Beschichtung durch

- Variation seiner morphologischen Struktur,
- stoffliche Modifikation des Werkstoffs und/oder
- Anpassung einer Schichtdicke der Beschichtung

gegeben ist.

3. Implantat nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  der Beschichtung in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden pathophysiologischen Verhältnissen vorgegeben ist.
4. Implantat nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Degradationscharakteristik  $D_2(x)$  der Beschichtung in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden rheologischen Verhältnissen vorgegeben ist.

1/2

**Fig.1****Fig.2a****Fig.2b**

2/2

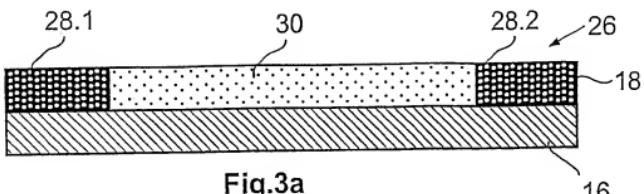


Fig.3a

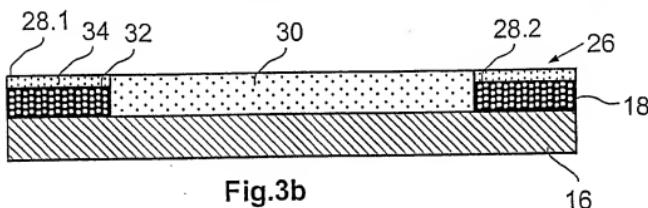


Fig.3b